

Untersuchungen zur
Katecholaminausschüttung aus dem
Nebennierenmark durch ACTH

(Beitrag zur Problematik der Rheumabehandlung mit ACTH)

von

WOLFGANG KNITTMAYER

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen zur Katecholaminausschüttung aus dem
Nebennierenmark durch ACTH

(Beitrag zur Problematik der Rheumabehandlung mit ACTH)

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Knittlmayer
aus
Landshut

München 1958



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 12. 1958

Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Methodik	7
Versuchsreihen	8
Statistische Auswertung	14
Diskussion	17
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21

Problematic

Im Zuge der Bemühungen um eine Aufklärung des Wirkungsmechanismus antirheumatischer Substanzen und Behandlungsmethoden haben M a t h i e s ¹⁻¹¹ und Mitarb. ¹²⁻¹⁹ nachweisen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung dieser Substanzen (Acetylsalicylsäure ^{1-4,12,13}, Phenylbutazon ^{5,14,15}, Chlorbenzmethoxyzon ^{6,16,17}, Moorbäder ^{7-11,18,19}) an eine Nebennierenmark-Funktion gebunden ist, wobei eine gelgentlich nachgewiesene inkretorische Aktivität der Nebennierenrinde wohl eine mitlaufende Reaktion darstellt, jedoch nicht für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung verantwortlich zu machen ist. Diese Feststellung überraschte zunächst insofern, als bisher vielfach einer Corticoidausschüttung aus dem Nebennierenmark der therapeutisch wirksame Effekt der Antirheumatica zugeschrieben wurde. Die hervorragende antirheumatische Wirkung der Glucocorticoide und ihrer Derivate sowie der von vielen Autoren erhobene Befund einer Erhöhung der Corticoid- und Ketosteroidausscheidung unter verschiedenen Antirheumatica hatte zu der Ansicht der über die Nebennierenrinde laufenden antirheumatischen Wirkung geführt. M a t h i e s ¹⁻¹¹ und Mitarb. ¹²⁻¹⁹ haben zeigen können, daß diese Annahme zumindest für die hyaluronidasehemmende Wirkung der Antirheumatica nicht zutrifft. Dabei ist natürlich zweifelhaft, in wie weit die Hyaluronidasehemmung der Antirheumatica mit dem antirheumatischen Effekt gleichzusetzen ist. Auf Grund der Befunde einer erhöhten Hyaluronidase-Aktivität ¹ und Permeabilität ¹ beim Rheumatismus und der Erkenntnis der Bedeutung der Struktur der Zwischenzellsubstanz für die Pathologie des Rheumatismus, sowie durch die Tatsache, daß alle Antirheumatica Hyaluronidasehemmer sind ¹, ist sicher, daß der Hyaluronidasehemmung der Antirheumatica eine wesentliche Bedeutung im therapeutischen Effekt zukommt, wenn auch andere Komponenten wie antiphlogistische Wirkung, der analgetische Effekt, die antipyretische Wirkung usw. je nach der Natur des Präparates oder der Behandlungsmethode eine mehr oder mindere bedeutsame Rolle spielen.

Es ist ferner zu bedenken, daß die antirheumatisch wirksamen Cortisondosen weit über denen liegen, die durch andere Antirheu-

matica aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet werden. Auch diese Tatsache spricht gegen eine Cortison-Wirkung der Antirheumatica. Im Test der Hyaluronidasehemmung haben Mathies^{1,2,5,8-11} und Mitarbeiter^{12,14,17,19} den schlüssigen Nachweis führen können, daß nicht die inkretorische Aktivität der Rinde, wohl aber eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung notwendig ist. Die Katecholaminausschüttung selbst konnte ebenfalls durch Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation der geprüften Substanzen nachgewiesen werden^{4,5,9,11,13,15,16,19}. Es war schließlich noch die Frage zu klären, ob sich die Glucocorticoide in ihrem Wirkungsmechanismus bezüglich der Hyaluronidasehemmung gleich wie die anderen Antirheumatica verhalten.

Mathies²⁰ und Schlierf²¹ zeigten, daß im Rattenversuch nach einer kurzen Phase mit Steigerung der Hyaluronidaseaktivität eine deutliche Hyaluronidasehemmung mit einem Maximum von 46% 80 Minuten nach Injektion von 2,5 mg Prednisolon/100 g Tier auftritt. Nach Adrenalektomie fällt diese Hyaluronidasehemmung aus, ist jedoch bei hypophysektomierten Ratten erhalten. Aus diesen Versuchsergebnissen ist zu schließen, daß die Nebenniere für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung auch bei Anwendung von Rindenhormonen bzw. eines Derivates notwendig ist. Bei Verwendung eines Glucocorticoids ist es nicht wahrscheinlich, daß eine Rindenfunktion als maßgebender Faktor für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung vorliegt. Auch fand Domenjoz²² unter Cortison keine Ascorbinsäure- und Cholesterin-Depletion der Nebenniere, die als Ausdruck der inkretorischen Aktivität der Nebennierenrinde gilt, so daß ein Einfluß von Glucocorticoiden auf die Nebennierenrinde und eine Ausschüttung von Nebennierenrindenhormon nicht anzunehmen ist. Und selbst wenn eine zusätzliche Nebennierenrindenhormon-Ausschüttung durch Glucocorticoide stattfinden würde, wäre sie im Rahmen der hier angestellten Betrachtungen nicht von Bedeutung, da sie lediglich die Menge der zugeführten Glucocorticoide um ein geringes vermehren würde ohne eine besonders gerichtete Wirkung erwarten zu lassen. Wenn aber bei adrenalektomierten Tieren die Hyaluronidasehemmung durch Glucocorticoide ausbleibt, so wäre an eine Nebennierenmark-Funktion zu denken. Es müßte also eine Wirkung Nebennierenrindenhormon → Nebennierenmark bestehen.

Bei den anderen, von Mathies^{1,2,5-8,11} und Mitarbeitern^{12,14,17,19} untersuchten Substanzen und Behandlungsmethoden (Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Chlorbenzmethoxazon und Moorbäder) liegen die Verhältnisse klarer. Auch bei diesen Substanzen fällt die bei Normaltieren vorhandene Hyaluronidasehemmung bei adrenaletomierten Ratten aus und ist bei hypophysektomierten Tieren erhalten. Daneben führen die gleichen Stoffe zu einer Ascorbinsäure- und Cholesterinabnahme in der Nebenniere. Dieser als Zeichen der inkretorischen Aktivität der Nebennierenrinde geltende Effekt fällt bei den hypophysektomierten Tieren aus, obwohl die Hyaluronidasehemmung erhalten ist. Das besagt eindeutig, daß die inkretorische Tätigkeit der Nebennierenrinde nicht für die Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen maßgebend ist. Unter Berücksichtigung der geschilderten bei den Glucocorticoiden vorliegenden besonderen Verhältnisse mußte angenommen werden, daß der Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung den gleichen Verhältnissen unterliegt und an die Funktion des Nebennierenmarks gebunden ist. Voraussetzung hierfür ist, daß auch die Glucocorticoide eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark bewirken. Mathies²⁰ und Wiesmüller²³ haben am Beispiel des Hydrocortisons durch Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren diesen Nachweis geführt. Sie fanden eine Ausschüttung von mindestens 6,5 γ 120 Min. nach s.c. Injektion 5 mg Hydrocortison/100 g Ratte. Diese Katecholaminmenge stellt nach den Untersuchungen von Mathies²⁴ und Scheufele²⁵ eine Hyaluronidasehemmung sicher.

Die Katecholaminmobilisierung aus dem Nebennierenmark durch die Antirheumatica dürfte auf dem Weg über die Hypophyse und eine ACTH-Ausschüttung auch die Ursache für die gleichzeitig, für die Hyaluronidasehemmung allerdings unwichtige Nebennierenrinden-Tätigkeit sein, die bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt. Sie findet ihren Ausdruck in dem von Domenjoz²² näher studierten Depletions-Effekt der Nebenniere. Wenn trotzdem eine Ascorbinsäure- und Cholesterin-Abnahme des Nebennieren-Gehaltes speziell unter Cortison nicht gefunden wird, obwohl auch dieses zu einer Katecholaminausschüttung führt, so ist diese Tatsache durch die Hemmwirkung der Glucocorticoide auf die ACTH-Ausschüttung erklärlich. Diese Hemmwirkung läßt eine Katecholaminwirkung im Sinne einer ACTH-Ausschüttung nicht

manifest werden.

Mathies²⁶ und Poulantzas²⁷ haben die Tatsache einer über eine Katecholaminausschüttung laufenden hyaluronidasehemmenden Wirkung durch Glucocorticoide weiter erhärten können, indem sie zeigten, daß die Hyaluronidasehemmung durch Prednisolon unter gleichzeitiger Einwirkung von Ergotamin-tartrat ausbleibt. Mathies²⁸ und Schmidt²⁹ haben vorher zeigen können, daß die Verschiebung der Wirkungsqualität von Adrenalin und Noradrenalin durch Ergotamin auch für die hyaluronidasehemmende Wirkung dieser beiden Katecholamine Gültigkeit hat. Nach Mathies²⁴ und Scheufele²⁵ wirken Adrenalin und Noradrenalin in gleicher Dosis annähernd in gleichem Ausmaß hyaluronidasehemmend, wobei besonders der Zeitpunkt des Eintritts der Hemmung dosisabhängig ist und die Hemmung nicht während der primären Katecholaminwirkung sondern erst in der Gegenregulation eintritt.

Nachdem durch die erwähnten Untersuchungen die bei Glucocorticoiden vorliegenden Verhältnisse bekannt waren, sollte es Aufgabe dieser Arbeit sein, die Wirkungsweise bei der ACTH-Applikation insofern zu bestätigen, als eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark nachgewiesen werden sollte.

Eigene Versuche

Methodik

Es wurde der Katecholamingehalt bei unbehandelten Ratten und zu verschiedenen Zeiten nach intraperitonealer Injektion von 5 I.E. ACTH bestimmt. Es wurden männliche weiße Ratten im Gewicht zwischen 75 und 120 g verwendet. Die Katecholaminbestimmung wurde nach der von Brüggemann, Karg und Käppeler³⁰ angegebenen Methode durchgeführt, mit der Adrenalin und Noradrenalin gemeinsam erfaßt werden. Eine sorgfältig vom umgebenden Gewebe befreite Rattennebenniere wird in einem Zentrifugenglas mit 5 ml 4%iger Trichloressigsäure, 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand zerrieben. Dann wird durch ein Glasfilter 3G3 filtriert und 2 ml des Filtrates in ein Reagenzglas pipettiert, mit 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 10 ml Aqua dest.) und dann mit 0,1 ml Anilin (3 Vol.% in 9n H₂SO₄) versetzt. Dabei darf die Zugabe des Anilins nicht später als 5 bis 10 Sekunden nach der des Bromwassers erfolgen.

Nach Schütteln werden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2%iger Lösung von 9n H_2SO_4 zugegeben. Anschließend wird das Reagenzglas in ein kaltes Wasserbad gestellt und vorsichtig 5 ml 70%ige Schwefelsäure zugegeben und geschüttelt. Nach 5 Minuten wird das Glas aus dem Wasserbad genommen und die Extinktion mit Filter 530 ~~mm~~ im Elko II-Photometer gegen Blindwert abgelesen. Der Blindwert wird durch die gleiche Methode aber ohne Drüse erhalten. Die Eichkurve (Abbildung 1) wird durch die Verwendung bestimmter 1-Adrenalinmengen statt der Nebenniere im gleichen Verfahren ermittelt. Wir haben den Katecholamingehalt beider Nebennieren eines Tieres zusammen bestimmt und dann die Werte auf das Tiergewicht bezogen, da nach H ö k f e l t ³¹ der Katecholamingehalt der Nebennieren in relativ gleichbleibendem Verhältnis zum Tiergewicht, nicht aber zum Nebennierengewicht steht. Wenn auch das Gewicht des Nebennierenmarkes im Verhältnis zum Tiergewicht relativ konstant ist, schwankt doch das Gewichts- verhältnis der Nebennierenrinde in relativ weiten Grenzen, weshalb die inkonstanten Werte im Verhältnis des Katecholamingehaltes der Nebenniere zum Nebennierengewicht zu Lasten eines unterschiedlichen Nebennierenrindengewichtes bei gleichem Tiergewicht gehen. Die Tiere wurden zu dem Zeitpunkt des zu bestimmenden Katecholamingehaltes nach der ACTH-Injektion dekapitiert. Die Entnahme der Nebennieren erfolgte unmittelbar nach der Dekapitation.

1. Versuchsreihe

Es wurde nach oben beschriebener Methodik der Katecholamingehalt beider Nebennieren bei einer Gruppe von Kontrolltieren bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

2. Versuchsreihe

In dieser Reihe wurde der Katecholamingehalt 60 Minuten nach der ACTH-Injektion bestimmt. Auf Tabelle 2 sind die Einzelergebnisse wiedergegeben.

3. Versuchsreihe

Der Katecholamingehalt der Nebennieren 120 Minuten nach der Injektion des ACTH ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

4. Versuchsreihe

Schließlich wurde der Katecholamingehalt 180 Minuten nach der ACTH-Applikation festgelegt. Die Ergebnisse finden sich auf Tabelle 4.

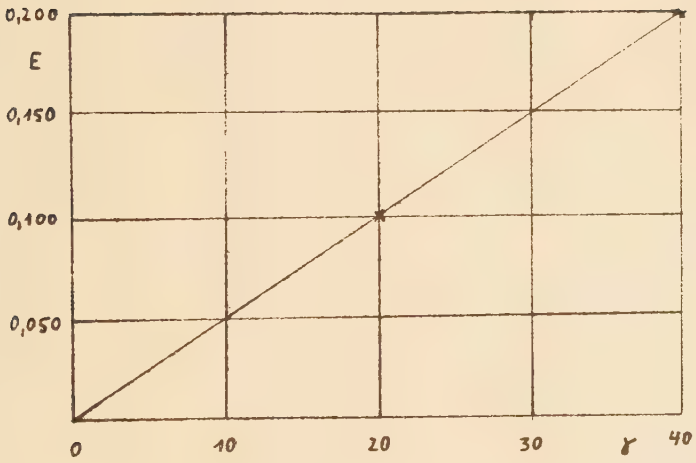


Abbildung 1

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht der NN in mg	Extinktion	Katecholamingehalt der NN in γ	Katecholamingehalt der NN in γ /100g Tiergewicht
1	102	18,7	0,114	22,80	22,35
2	104	19,0	0,141	28,20	27,11
3	82	16,0	0,141	28,20	34,39
4	93	21,9	0,140	28,00	30,11
5	94	20,8	0,102	20,50	21,91
6	83	16,3	0,118	23,70	28,67
7	86	16,9	0,126	25,10	29,18
8	93	18,8	0,102	20,40	21,93
9	80	18,7	0,125	25,00	31,25
10	97	20,0	0,138	27,60	28,45
Summe:	914	187,1		249,50	275,35
Mittel:	91,4	18,7		24,95	27,54

Tabelle 1
Katecholamingehalt der NN der Kontrolltiere

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht der NN in mg	Extinktion	Katecholamin- gehalt der NN in γ	Katecholamin- gehalt der NN in γ / 100 g Tiergewicht
21	77	18,0	0,100	20,10	26,10
22	114	24,1	0,110	22,10	18,51
23	96	39,0	0,068	13,70	14,27
24	100	18,4	0,098	19,50	19,50
25	95	21,6	0,119	23,80	25,05
26	87	19,0	0,105	21,10	24,25
27	92	18,2	0,099	19,90	21,63
Summe:	661	158,3		140,20	149,31
Mittel:	94,4	22,61		20,03	21,33

Tabelle 2

Katecholamingehalt der NN 60 Minuten nach i.p.
Injektion von 5 I.E. ACTH in 1/2 ccm Aq.dest.
gelöst

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht der NN in mg	Extinktion	Katecholamin- gehalt der NN in γ	Katecholamin- gehalt der NN in γ / 100 g Tiergewicht
28	90	21,3	0,096	19,30	21,44
29	92	17,5	0,087	17,50	19,02
30	120	19,5	0,130	26,00	21,67
31	88	22,7	0,104	20,90	23,75
32	90	18,2	0,150	30,00	33,33
33	90	19,7	0,095	19,10	21,22
34	88	23,5	0,071	14,20	16,14
35	83	19,5	0,085	17,10	20,60
Summe:	741	161,9		164,10	177,17
Mittel:	92,6	20,24		20,51	22,15

Tabelle 3

Katecholamingehalt der NN 120 Minuten nach i.p. Injektion von 5 I.E. ACTH in 1/2 ccm Aq. dest. gelöst

Vers. Nr.	Tier- gewicht in g	Gewicht der NN in mg	Extinktion	Katecholamin- gehalt der NN in γ	Katecholamin- gehalt der NN in γ /100 g Tiergewicht
36	92	19,5	0,145	29,00	31,52
37	90	18,8	0,103	20,70	23,00
38	89	20,1	0,107	21,50	24,16
39	97	19,0	0,108	21,70	22,37
40	95	18,0	0,080	16,10	16,95
Summe:	469	95,4		109,00	118,00
Mittel:	92,6	19,08		21,80	23,60

Tabelle 4

Katecholamingehalt der NN 180 Minuten nach i.p. Injektion von 5 I.E. ACTH in 1/2 ccm Aq. dest. gelöst

5. Versuchsreihe

Eine Vergleichsserie 1 Stunde nach i.p. Aqua dest.-Injektion in der gleichen Gesamtfüssigkeitsmenge lieferte Ergebnisse, die in Tabelle 5 verzeichnet sind.

Statistische Auswertung

In Tabelle 6 sind die Stichprobenparameter Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2 und Streuung s der einzelnen Versuchsreihen für den Katecholamingehalt der Nebennieren ($\text{mg}/100 \text{ g Körpergewicht}$) zusammengestellt.

Es war zu untersuchen, ob zwischen den Versuchsreihen insgesamt Unterschiede bestehen. Hierzu prüften wir mittels einer gewöhnlichen Varianz-Analyse die Hypothese, die in den einzelnen Versuchsreihen gewonnenen Meßergebnisse seien Stichproben aus der gleichen, gemeinsamen Verteilung. Die hierbei ermittelten Varianz-Komponenten sowie der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen den beiden Komponenten, ist in Tabelle 7 angegeben. Es bedeutet darin n die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstandsquadrat der jeweiligen Varianz.

Beim Katecholamingehalt überschreitet der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ die 5%-Sicherheitsschranke $F_{0,05} = 2,64$ der zugehörigen F -Verteilung nicht. Es besteht somit keine Veranlassung, die der Varianz-Analyse zugrundeliegende Null-Hypothese zu verwerfen. Es ergeben sich somit aus der statistischen Analyse der Versuchsergebnisse keinerlei Hinweise dafür, daß zwischen den einzelnen Versuchsreihen Unterschiede im Katecholamingehalt der Nebennieren bestehen.

Der Vollständigkeit halber sei bemerkt, daß die für die Anwendung der Varianz-Analyse notwendige Homogenität zwischen den Varianzen der Versuchsreihen als gegeben angesehen werden kann. Der zur Prüfung dieser Frage durchgeführte Bartlett-Test ergab für die Versuchsreihen über den Katecholamingehalt der Nebennieren einen Wert von $\chi^2 = 0,484$. Es wird somit die 5%-Sicherheitsgrenze $\chi^2 = 9,488$ der als Prüfverteilung in Frage kommenden χ^2 -Verteilung von $n = 4$ Freiheitsgraden nicht überschritten.

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht der NN in mg	Extinktion	Katecholamin- gehalt der NN in γ	Katecholamin- gehalt der NN in γ /100 g Tiergewicht
11	91	20,4	0,089	17,90	19,67
12	100	14,0	0,144	28,90	28,90
13	108	26,1	0,132	26,40	24,44
14	94	21,2	0,094	18,90	20,11
15	110	20,8	0,128	25,60	23,27
16	77	19,0	0,127	25,40	32,99
17	95	18,5	0,102	20,40	21,47
18	84	13,2	0,121	24,20	28,81
19	95	18,0	0,101	20,30	21,37
20	85	16,0	0,100	20,10	23,65
Summe:	939	187,7		228,10	244,68
Mittel:	93,9	18,77		22,81	24,47

Tabelle 5

Katecholamingehalt der NN 60 Minuten nach i.p. Injektion von Aqua dest, in der gleichen Gesamtflüssigkeitsmenge

	N	$\bar{x}$	s^2	s
Vergl. Tiere	10	27,54	18,04	4,24
1 ^h n. H ₂ O	10	24,47	19,31	4,39
1 ^h n. ACTH	7	21,33	17,72	4,21
2 ^h n. ACTH	8	22,14	25,35	5,04
3 ^h n. ACTH	5	23,60	27,28	5,21

Tabelle 6
Katecholamingehalt der NN

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp}
Innerhalb der Versuchsreihen	35	729,16	20,83	
Zwischen den Versuchsreihen	4	204,83	51,21	2,46
Gesamtvarianz	39	933,99	23,95	

Tabelle 7

Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse (Tab. 1-5 u. Abb. 2) zeigen, daß im Gegensatz zu applizierten Glucocorticoiden ACTH in der angewandten Dosierung zu keiner statistisch signifikanten Abnahme des Katecholamingehaltes führt. Unter der Voraussetzung, daß trotz vorhandener vermehrter Katecholaminausschüttung sich nicht Neubildung und Ausschüttung gerade die Waage halten, muß also angenommen werden, daß die durch ACTH aus der Nebennierenrinde freigesetzten Glucocorticoidmengen nicht ausreichen, statistisch faßbare Veränderungen des Katecholamingehaltes des Nebennierenmarks zu erzielen. Dazu kommt die Tatsache, daß die Katecholaminwerte unter ACTH im Gegensatz zu den Verhältnissen unter Glucocorticoiden innerhalb der Versuchstiere sehr stark schwanken. Das könnte bedeuten, daß die Reaktion der Nebennierenrindenhormon-Ausschüttung auf ACTH vermutlich auch in ihrem zeitlichen Ablauf stärkeren Schwankungen unterliegt. Diese Tatsache stellt auch K a r g ³² in seinen aus anderer Fragestellung vorgenommenen Versuchen fest. Er fand unter 10 E. ACTH stark streuende Werte, so daß er den Katecholamingehalt der Nebennieren von 84% gegenüber dem Ausgangswert statistisch nicht sichern konnte. Auch H ö k f e l t ³¹ vermutet nur gewisse ACTH-Einflüsse auf eine Katecholaminausschüttung.

Diese Befunde decken sich insofern auch mit den klinischen Erfahrungen, daß eine ACTH-Behandlung eines Rheumatikers oft eine Glucocorticoidgabe nicht ersetzt, und nicht nur aus Gründen der besseren Verträglichkeit und leichteren Herstellung ist die ACTH-Behandlung des Rheumatismus weitgehend verlassen worden. Sie hat lediglich zur zwischenzeitlichen Therapie ihre Berechtigung, um einer Nebennierenrinden-Insuffizienz bei langdauernder Cortison-Therapie vorzubeugen. Allerdings wird dieses Vorgehen heute von mehreren Autoren nicht mehr für erforderlich erachtet.

Es ist möglich, daß ACTH in vielen Fällen wohl zu Nebennierenrindenhormon-Ausschüttungen in so großen Mengen führen mag, daß sie einen hyaluronidasehemmenden Effekt auszuüben vermögen. Nach den Versuchen von M a t h i e s ²⁴ und S c h e u f e l e ²⁵ genügen bereits geringe Mengen von 1 γ Adrenalin bzw. Noradrenalin, um eine deutliche Hyaluronidasehemmung sichtbar werden zu lassen, und es liegt im Bereich der Möglichkeiten, daß wir durch

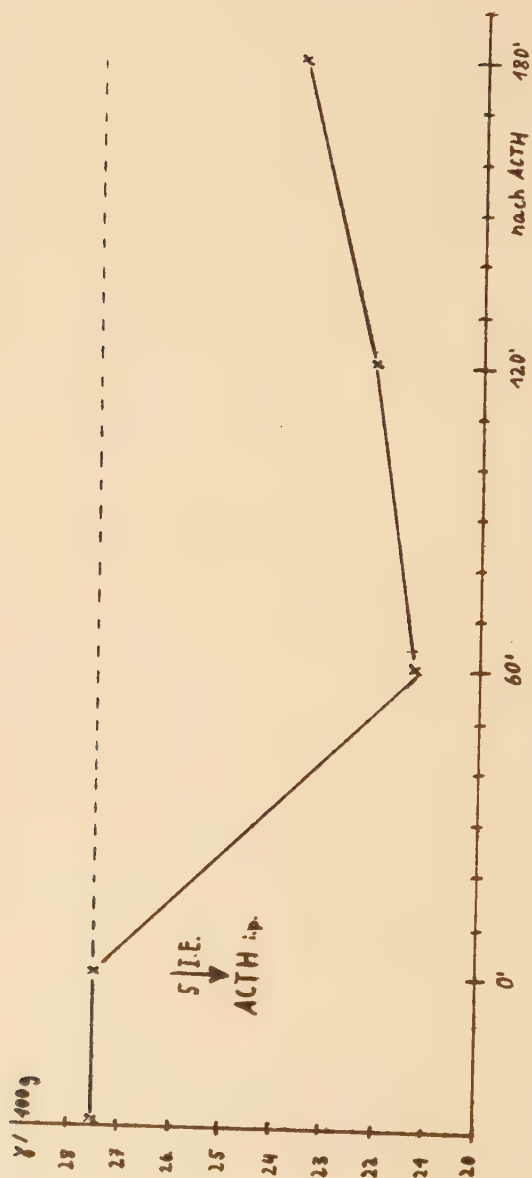


Abbildung 2

die auf größere ACTH-Dosen erzielte Corticoidausschüttung solcher geringe Katecholaminfreisetzungen bekommen, die dann aber mit unseren Methoden statistisch nicht faßbar sind. Dafür spricht, daß unsere Versuche immerhin einen Abfall des Katecholamingehaltes der Nebennieren erkennen lassen, wenn er auch nicht statistisch gesichert werden kann. Daneben besteht - wie erwähnt - die Möglichkeit, daß wegen gleichzeitiger Neubildung die Ausschüttung größer ist, als sie der Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren unter ACTH entspricht. Versuche der Hyaluronidasehemmung unter ACTH stehen noch aus. Für den Fall, daß ACTH nicht in der Lage ist, eine konstante und eindeutige Hyaluronidasehemmung hervorzurufen, ist zu diskutieren, daß eben die auf dem Wege über eine Cortison-Ausschüttung durch ACTH zu Wege gebrachte Katecholaminausschüttung zu gering ist.

Wir wissen aus der Therapie mit Glucocorticoiden, daß sie erst in Dosen, die weit über den aus der Nebennierenrinde durch andere Antirheumatica freigesetzten liegen, antirheumatisch wirksam sind ¹. Die von uns im Versuch gewählte Dosis von 5 E. ACTH ist wesentlich höher als sie einer physiologischen Ausschüttung durch bestimmte Stoffe entspricht. Selbst wenn sich herausstellen sollte, daß 5 E. ACTH noch eine deutliche Hyaluronidasehemmung erzeugen, besteht deshalb die Wahrscheinlichkeit, daß die unter Antirheumatica freigesetzten Corticoide nicht mehr ausreichen, eine genügende Katecholaminausschüttung hervorzurufen, denn nach M a t h i e s ²⁴ und S c h e u f e l e ²⁵ sind 0,5 µg Adrenalin bzw. Noradrenalin bereits zu wenig, um eine Hyaluronidasehemmung zu erzeugen. Hierdurch würden die eingangs erwähnten Befunde von M a t h i e s ¹⁻¹¹ und Mitarbeiter ¹²⁻¹⁹ eine Stütze erfahren, in denen festgestellt wird, daß eine über die Hypophyse → Nebennierenrinde laufende hyaluronidasehemmende Wirkung der Antirheumatica mit Ausschüttung körpereigenen Cortisons bzw. Hydrocortisons nicht anzunehmen ist.

Es erscheint dagegen verständlich, daß über die Katecholamin-ausschüttung sekundär durch ACTH-Ausschüttung - allerdings in kleineren Mengen als hier experimentell angewandt - eine Nebennierenrindenhormon-Ausschüttung zustandekommt, die ja auch mehrfach trotz gegenteiliger Befunde nachgewiesen wurde, jedoch ist sie eine mitlaufende Reaktion ohne Einfluß auf die Hyaluronidasehemmung. An dieser Stelle ist zu erwähnen, daß H u n t e r ,

Bayliss u. Steinbeck ³³ und Thorn ³⁴
zwar eine gesteigerte Sekretion der Nebennierenrinde durch Adrenalin ablehnen, dagegen sprechen allerdings die heute allgemein gültigen Auffassungen z.B. von Vogt ³⁵; Gershb-
berg u. Mitarb. ³⁶; Long ³⁷; Long u. Fry ³⁸;
Godowski ³⁹; Recent u. Mitarb. ⁴⁰; Hech-
ter ⁴¹; Fortier ⁴²; McDermott u. Mitarb. ⁴³.

Zusammenfassung

Mit einer Methode von Brügge mann, Karg u. K ä p p e l e r wurden der Einfluß von ACTH auf den Katecholamingehalt der Nebenniere studiert. Es konnte hierbei kein statistisch zu sichernder Abfall der Werte gemessen werden, der einer Ausschüttung der Nebennierenmark-Hormone entsprechen könnte. Da die Werte stark differieren, wird diskutiert, ob neben einer nur geringen statistisch aber nicht faßbaren Ausschüttung auch der zeitliche Ablauf der Reaktion auf die ACTH-Applikation individuell stark schwankt. Es wird auf die Erfahrung der Klinik hingewiesen, daß mit ACTH in der Rheumatherapie nicht die gleichen Effekte zu erzielen sind wie mit Glucocorticoiden in höherer Dosierung. Daneben sprechen die Ergebnisse dafür, daß auch die gelegentliche Annahme einer über die Nebennierenrinde laufende Wirkungsweise anderweitiger Antirheumatica nicht den Tatsachen entsprechen dürfte. Diese Überlegungen gründen sich auf vorliegende Befunde einer über eine Nebennierenmarkhormon-Ausschüttung laufenden Wirkung der Antirheumatica einschließlich der Glucocorticoide, wobei eine Nebennierenrindenhormon-Ausschüttung lediglich sekundärer und für die Hyaluronidasehemmung unmaßgeblicher Natur ist.

Literaturverzeichnis ..

- 1) Mathies, H.: Med. Klin. 52 (1957), 1676 (dort weitere Literatur)
- 2) Mathies, H.: Arzneim. Forsch. 8 (1958), 233
- 3) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4) Mathies, H.: Med. Mschr. 11 (1957), 791
- 5) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 6) Mathies, H. u. Werther, G.v.: in Vorbereitung
- 7) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 8) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Zschr. f. angew. Bäder- u. Klimaheilk. eingereicht
- 9) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Zschr. f. angew. Bäder- u. Klimaheilk. eingereicht
- 10) Mathies, H.: Zschr. f. Rheumaforsch. im Druck
- 11) Mathies, H.: Internat. Kongr. f. univers. Moorforsch. Spa (Belgien) 7.6.1958
- 12) Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 13) Kuepach, Maxv.: Diss. München 1957
- 14) Hartmann, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 15) Biechele, I.: Diss. München in Vorbereitung
- 16) Werther, G.v.: Diss. München 1958
- 17) Gerson, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 18) Rösch, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 19) Kaiser, I.: Diss. München 1958
- 20) Mathies, H.: Zschr. f. ges. exper. Med. eingereicht
- 21) Schlierf, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 22) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 225 (1955), 14
- 23) Wiesmüller, J.: Diss. München in Vorbereitung
- 24) Mathies, H.: Klin. Wschr. eingereicht
- 25) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 26) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 27) Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 28) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 29) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 30) Brüggemann, J., Karg, H. u. Käppeler, O.: Vitamine u. Hormone 7 (1956), 200
- 31) Hökfelt, B.: Acta Physiol. Scand. 25 (1951), Suppl 92
- 32) Karg, H.: Hoppe-Seyler 1956/148
- 33) Hunter, I.D., Bayliss, R. u. Steinbeck, W.: Lancet (1955/I) 6870
- 34) Thorn, G.W.: Amer. Journ. of Med. 14 (1953), 139
- 35) Vogt, M.: Jarn. Physiol. 103 (1944), 317 u. Journ. Physiol. 113 (1951), 129

- 36) Gershberg, Fry, Brobeck u. Long: Yale J. Biol. Med. 23 (1950), 32
- 37) Long: Bull. New York Acad. Med. 23 (1947), 260
- 38) Long und Fry: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 59 (1945), 67
- 39) Godowski: Brit. med. J. (1948), 46
- 40) Recent, Frosham u. Thorn: J. clin. Endocrinol. 8 (1948), 589
- 41) Hechter: Federation Progress 8 (1949), 70
- 42) Fortier: J. clin. Endocrinol. 11 (1951), 751
- 43) McDermott, Fry, Brobeck u. Long: Yale J. Biol. Med. 23(1950), 52

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und dafür, daß er mir Gelegenheit geboten hat, an seiner Klinik zu arbeiten. Herrn Dr. H. Mathies möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Unterstützung bei ihrer Abfassung danken. Herrn Dipl.-Math. K.G. Liebrich bin ich für die statistische Beratung zu Dank verpflichtet.

Am 1.3.1932 wurde ich, Wolfgang Knittlmayer, als Sohn des damaligen Oberpostsekretärs Joseph Knittlmayer und dessen Ehefrau Margarete Knittlmayer geborene Tomandl in Zweibrücken /Pfalz geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Zweibrücken, Speyer und Landshut.

In Landshut besuchte ich ab 1938 die Volksschule St. Nikola und trat sodann in das humanistische Gymnasium Landshut über, an welchem ich auch 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1952 immatrikulierte ich mich an der Universität München. Ich studierte zunächst Germanistik und Geschichte, wechselte jedoch bereits nach einem Semester zur Medizin über. Im Sommer 1955 legte ich an der Universität München die ärztliche Vorprüfung ab.

Während der klinischen Semester studierte ich in Wien und München. Im Herbst 1958 legte ich die ärztliche Prüfung an der Universität München ab.

